



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA**

“Comparación de la analgesia con Parecoxib versus Morfina en el dolor agudo post-operatorio de Mastectomía Total en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de Mayo a Julio 2019”

Autor: M.C. David Arnaldo Ángeles Tapia

Asesor: Dra. Dalia Rosa Tirado Vera

**Lima – Perú
2019**

2. RESUMEN

Introducción: Uno de los grandes problemas de la intervención quirúrgica es el malestar surgido durante el posoperatorio. En ese sentido, las investigaciones han buscado proponer y desarrollar métodos, técnicas y recursos para favorecer el cuidado del paciente en dicha fase del tratamiento médico. **Objetivo:** comparar el efecto del Parecoxib vs Morfina en el dolor agudo post-operatorio de Mastectomía Total en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de mayo a julio 2019. **Método:** el estudio será descriptivo, analítico, observacional, prospectivo, comparativo. Se seleccionarán 80 historias clínicas de pacientes con mastectomías totales que serán distribuidos aleatoriamente en dos grupos de 40, a un grupo se le administrará morfina vía intravenosa y al otro grupo Parecoxib por la misma vía. Los datos serán obtenidos de la revisión de historias clínicas del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas previo consentimiento informado firmado por los pacientes participantes. Se utilizarán tablas de doble entrada para registrar posibles relaciones y comparaciones entre variables. Se utilizará inferencia estadística, para la comparación de las variables cuantitativas como la prueba T Student si las variables cumplen normalidad o se usará la prueba de Mann Whitney si las variables cuantitativas no tienen distribución normal. El presente trabajo es novedoso, factible y conveniente porque nos permite comparar un analgésico de reciente uso, tal es el caso del Parecoxib, con la morfina, con el cual se comparan todas las drogas analgésicas.

Palabras Clave: Mastectomía, Cáncer de Mama, Parecoxib, Morfina, Analgesia

3. INTRODUCCIÓN

El parecoxib es un medicamento que se presenta en polvo, se prepara una solución inyectable y se resguarda en viales que contienen 20 o 40 mg. Lo compone el hidrógeno de fosfato de sodio heptahidrato, en ocasiones, contiene el ácido fosfórico y/o el hidróxido sódico para el ajuste del pH. (1)

Pertenece al grupo de fármacos inhibidores de la enzima Ciclo-oxigenasa 2. Por lo tanto, el parecoxib se utiliza para manejar el dolor y es de administración postoperatoria. Vía endovenosa, debe entrar directo y rápidamente en una vena o en una vía intravenosa existente, pudiendo hacerse lenta y profundamente en el músculo. No está contraindicado con el uso de opiáceos. Las recomendaciones generales para el uso de Parecoxib indican que no debe utilizarse cuando se presenten pequeñas partículas en la solución a inyectar o si el polvo o la solución están con discromías, y tampoco sobrepasar los 80 mg en 24 horas. Se omite su uso en personas menores de 18 años. (2)

El Parecoxib es un profármaco del valdecoxib. Como resultado, dentro del organismo actúa como valdecoxib. Éste es un antiinflamatorio no esteroideo (AINE). Por ello, bloquea la enzima COX-2 y así se disminuye la producción de prostaglandinas, las cuales son sustancias que intervienen en el proceso de inflamación. Si se reduce la producción de prostaglandinas, se reducen los síntomas de inflamación, incluyendo el dolor.

El parecoxib, interactúa principalmente con los agentes diuréticos y antihipertensivos. Además, aumenta la nefrotoxicidad de ciclosporina y tacrolimus. Su ingesta prolonga el riesgo de complicaciones hemorrágicas que estén ligadas a terapias anticoagulantes y control del tiempo de protrombina. Su efecto aumenta si se combina con fluconazol. (3)

Mayormente los fármacos pertenecientes al grupo parecoxib conducen a riesgos que afectan el músculo cardíaco y a nivel vascular, esto si se aplican dosis altas en tratamientos de larga duración. Por esta razón, las recomendaciones indican utilizar la dosis más baja y eficiente durante el período más corto.

Entre los efectos adversos del parecoxib está que puede catalizar la anemia postoperatoria, hipokalemia, agitación, hipoestesia, insomnio, hipotensión, HTA, faringitis, osteítis alveolar, prurito dorsalgia, dispepsia, flatulencia, edema periférico, oliguria y aumento de creatinina sérica. El parecoxib es un inhibidor de la COX-2, es necesario indicar que deriva del grupo diarilheterocíclicos cuya característica principal es que posee un mayor tamaño molecular con respecto a los inhibidores de primera generación: rofecoxib y celecoxib. Se sabe que a mayor tamaño molecular, mejor impedimento de ajuste dentro del punto de unión de la COX-1; por lo tanto, el parecoxib mejora su función para inhibir la COX-2.

Respecto a sus efectos, el parecoxib no inhibe la COX-1, evitando la excesiva hemorragia asociada a la intervención quirúrgica y además, su perfil referente a la pared gastrointestinal es más favorable que los INE convencionales.

Otro fármaco es la morfina, analgésico de los más antiguos en el manejo del dolor desde su conocimiento científico y químicamente documentada en el año 1803, siendo un derivado natural del opio proporcionalmente entre un 3 al 23%. Su fórmula es pentacíclica en la que se localizan simultáneamente las estructuras fenantrénica e isoquinoleica, siendo una base firme con un ciclo benzénico llevando una función fenol, una función alcohol secundario, enlace doble en situación 7-8, un puente oxídico y una función amina terciaria. Su fuerza de rotación es levógira. (4,5)

Casi el 36% de la morfina se fusionará a proteínas, en especial a la albumina. Se evidencian altas concentraciones tisulares distintas, básicamente en hígado y riñón, siendo escaso el paso al sistema nervioso central, ello debido a que es uno de los opioides más hidrofílicos, llegando a alcanzar reducidas concentraciones en LCR, tanto de morfina como de su metabolito activo morfina 6-glucoronido (M6G), estas concentraciones sin embargo son adecuadas para llegar al efecto analgésico.

La mayor parte del medicamento administrado es metabolizado en el hígado, se realiza básicamente por glucoronidación, que da origen a los compuestos M3G y M6G y en menor grado por N desmetilación estableciéndose normorfina. La M6G posee analgesia activa e incluso una mayor potencia que la morfina por lo que es probable contribuya al efecto analgésico final de la morfina. El metabolito mayoritario y clásicamente denominado inactivo, M3G, posiblemente sea capaz de antagonizar algunos efectos de M6G, incluida la analgesia sin embargo es un aspecto discutido.

Los opioides por la vía neuroaxial modificaron en forma diametral la historia de la analgesia postoperatoria. La morfina, agonista puro de los receptores μ , se incluyó en la clínica 200 años atrás, es el opioide con el cual se comparan todas las drogas analgésicas, siendo el narcótico más utilizado en la analgesia postquirúrgica neuroaxial, originando un manejo analgésico postoperatorio adecuado y a largo plazo incluso a dosis bajas. (6,7)

Dentro de las consecuencias colaterales descritas asociadas al uso de opioides por vía neuroaxial se encuentran el prurito, náuseas, vómitos, depresión respiratoria y retención urinaria, siendo estos más frecuentes cuando su administración es por vía intratecal. El prurito es considerado por varios el efecto adverso postoperatorio más usual tras la administración epidural de morfina. Mucho se ha descrito sobre el origen del prurito inducido por los opiáceos neuroaxiales. (8)

Se conoce que la cirugía de mama, en particular la mastectomía total, es un procedimiento mutilante y extenso, que produce dolor agudo en el postoperatorio por lesión tisular sobre los tejidos blandos de la cara anterior del tórax. Durante la disección habrá tracción de tejidos llevando a lesiones térmicas en los axones de los nervios intercostales y la salida del plexo braquial, por el empleo del electrocauterio. Con la elongación de los tejidos y de las fibras nerviosas, asociadas al daño consecuente a la diatermia, se debe esperar un síndrome doloroso mixto. (9)

Además, la cirugía de mama es un procedimiento que por sí mismo produce dolor condicionando reacciones emocionales distintas. Mundialmente, el NM de mama se encuentra en los dos primeros lugares de aquellas neoplasias que afectan a la mujer mientras que en el hombre solo representa el 1% de todos los tipos de cáncer; en su tratamiento es necesario el manejo quirúrgico. Este tipo de cirugías requiere un óptimo control del dolor postoperatorio para no afectar de manera negativa sobre su bienestar general, debido a que la historia clínica de este tipo de pacientes al ingresar al quirófano comprende una extensa gama de procedimientos diagnósticos y terapéuticos que aumentan la ansiedad. (10,11)

Siendo el dolor una experiencia universal que proviene de múltiples fuentes y suele ser subjetivo. En concordancia con la Asociación para el estudio del Dolor, se caracteriza por transmitir un cuadro emocional o sensorial que puede ser no agradable para el paciente. Comúnmente, está asociado a un daño real o potencial en los tejidos, el cual puede ser en diversos grados. En ese sentido, comprende experiencias complejas y que dependen en cierta medida de la resistencia del paciente a una intervención. (12)

La sensación de dolor está vinculada con receptores nerviosos o nociceptivos, así como con terminaciones libres de fibras nerviosas. Éstas se ubican en tejido cutáneo, músculos y en las paredes de las vísceras. Cuando existe un estímulo doloroso, es captado por dichos elementos, los cuales lo transforman en un impulso nervioso (denominado potencial de acción) y envían la señal a través de neurotransmisores al Sistema Nervioso Central (SNC). (12)

El dolor luego de un procedimiento quirúrgico es uno de los tipos de dolor más habituales, constituyendo en realidad un reto para el anestesiólogo. Filos y col.

indican que más de 50% de los pacientes sufren dolorosas experiencias no manejadas después de alguna intervención quirúrgica, incluso prescribiendo fármacos de nueva generación y utilizando técnicas analgésicas, cuyo propósito es disminuir el malestar del paciente, ayudar a la recuperación postoperatoria, evitar los efectos deletéreos relacionados con el dolor, permitir una activa y pasiva movilización precoz para lograr una plena recuperación funcional, eliminando y controlando adecuadamente los efectos secundarios que se asocian al tratamiento e impedir la instalación del dolor crónico. (13)

Por ello, se causa molestia en el paciente. Existen tres tipos de receptores: mecanorreceptores, termorreceptores y receptores polimodales. En específico, los nociceptores son determinantes en el dolor postquirúrgico: las fibras C y fibras A δ . Éstos se activan al recibir un estímulo nocivo o traumático, en este caso, la intervención. En este fenómeno, concurren, además, neuromediadores y neuromoduladores de las vías de conducción y centros integradores de dolor. Desde esta perspectiva, es una respuesta neural de los receptores sensitivos nociceptores ante estímulos traumáticos. Sin embargo, la densidad y distribución de los nociceptores es variable. Por tanto, el dolor varía su densidad según la fisionomía del paciente. (14)

De acuerdo con Ribera, Esteve y Garrido, 2012 cuando existe dolor agudo postoperatorio (DAP), suele durar los primeros días o semanas posteriores a la intervención. Este dolor se caracteriza por ser limitado en el tiempo, evitable y predecible. No obstante, cuando existe dolor crónico postoperatorio (DCP), puede durar más de dos meses y desembocar en molestias severas e invalidantes generadas cuando existe una agresión quirúrgica.

Empero, cabe mencionar que existen diversos procesos patológicos y los pacientes tienen rasgos particulares que generan variantes en la sensación de dolor. En general, el dolor postquirúrgico se desarrolla o aumenta de intensidad después de la intervención. Por su naturaleza, cuenta con factores de riesgo que deben ser monitoreados para hacer valoraciones, pues puede desarrollarse un severo dolor agudo en el postoperatorio inmediato bajo una sensación eléctrica o quemante asociada a parestesias. (15)

Para calcular la percepción de dolor, se emplea la escala visual análoga, la cual, además, compara la potencia y eficacia de analgésicos. Los fármacos más comunes que se emplean para tratar el dolor postquirúrgico son los opioides, AINES y analgésicos locales. En tales circunstancias, el campo de estudio respecto al tratamiento de dolor quirúrgico es bastante amplio, pues los procesos patológicos también extienden la investigación.

El dolor que no recibe tratamiento puede poner en peligro al paciente, ya que aumenta su morbimortalidad postoperatoria. En el ámbito quirúrgico, la lógica actual consiste en emplear tratamientos satisfactorios. (16)

La Escala Visual Análoga, más conocida como EVA, fue ideada por Scott Huskingson por el año 1976, siendo éste el mayor método de uso en gran parte de los centros que evalúan la intensidad del dolor. Se trata de una línea de 10 cm que simboliza el espectro continuo de la experiencia lacerante. Dicha línea podría ser

horizontal o vertical, terminando en ángulo recto en cada extremo y en donde se observan descripciones de “no dolor” y “el mayor dolor imaginable” a cada lado, sin ninguna otra especificación a lo largo de la línea, pudiéndose incluir números o facies asociadas a la intensidad del dolor. (17,18)

La mayor ventaja es la facilidad de interpretación y comprensión del paciente, el cual señala sobre una línea continua la magnitud del dolor que siente sin necesidad de describir sus características. Es un instrumento bastante simple, con solidez, sensibilidad y potencialmente reproducible, ideal para reevaluar en un mismo paciente el dolor en diferentes oportunidades. Numerosos estudios la han validado, siendo su uso bastante fiable para valorar la intensidad del dolor, también ha sido últimamente evaluada, siendo ésta satisfactoria. (19)

Mondragón Aguilar, Elvio investigó la comparación entre dos dosis distintas de morfina epidural para el manejo del dolor post operatorio en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távora, 2011. El objetivo fue comparar la analgesia adecuada con dosis epidural de morfina 2.5mg, 1.5mg contra placebo, en pacientes programados para cirugía mayor. Fue un estudio prospectivo, longitudinal y aleatorizado simple ciego. El tamaño de la muestra 90 pacientes para cirugía mayor, con anestesia epidural donde se evaluó la eficacia analgésica de morfina vía catéter epidural asignadas en tres grupos: 2.5mg (A), 1.5mg (B) y control (C). El grupo A presentó dolor leve a moderado en las primeras 24 horas sin necesidad de rescate con opioides. El grupo B llegó a presentar dolor severo y poco tolerable, siendo necesario rescate con Tramadol o Ketorolaco durante las primeras 24 horas. Entre los efectos adversos solamente un 13% del grupo A presentó prurito. Se concluye que la dosis de morfina 2.5mg tiene mejor manejo analgésico que a dosis menores, con un reducido porcentaje de efectos adversos. (20)

Tirado Malaver, Jady realizó el estudio sobre analgesia en el post operatorio empleando morfina epidural para cirugías abdominales superiores y torácicas en el Hospital Nacional Hipólito Unanue, 2015. Tuvo como objetivo documentar las características de la morfina epidural para el manejo del dolor post-operatorio. Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal. Se estudiaron a 60 pacientes programados para cirugías mayores. Para el estudio participaron 60 pacientes programadas para cirugías mayores, con edades de 20 a 39 años de edad, grado de instrucción secundaria en el 61.7%, estado civil casado en el 43.3% y con peso corporal normal en el 56.7%. Las reacciones adversas presentadas fueron sedación (68.3%), náuseas (50%) y prurito (31.7%), no presentándose retención urinaria, vómitos u otros efectos secundarios conocidos. La hemodinámica fue estable, el 46.7% tuvieron taquicardia. Durante su permanencia hospitalaria se empleó como dosis total 3mg de morfina epidural en el 56.7% de pacientes, con un promedio de 2.8mg en la población de estudio. En la evaluación del dolor el 81.7% experimentó dolor leve (EVA 1-2), dolor moderado (EVA 3-4). Asimismo, se presentaron 3 casos con complicaciones postoperatorias. (21)

Samata Mojo, Walter realizó un estudio sobre la analgesia preventiva con AINES en pacientes con anestesia general total endovenosa o TIVA, utilizando Propofol y Remifentanilo en colecistectomías laparoscópicas (Colelap) en el Hospital Nacional Dos de Mayo, Lima 2013. El objetivo era determinar el grado de manejo del dolor post-operatorio con Ketoprofeno endovenoso, comparado con otros AINES en

pacientes sometidos a Colelap y que recibieron analgesia preventiva. El estudio fue prospectivo con 80 pacientes todos ASA I y II. El resultado del EVA a los 0 min fue de 0, a los 30 min de 1, a la 1, 2 y 4 horas se mantuvo un EVA de 2 en toda la población de estudio, los valores de EVA fueron más bajos en el primer grupo en relación al segundo. La escala de Ramsay fue de 2 en el 100 % de la población del segundo grupo. Las complicaciones se presentaron en el 10 % para el primer grupo y 20 % para el segundo. Las dosis de rescate se utilizaron en un 16 % cuando se usó Ketoprofeno y un 75 % cuando se empleó Parecoxib, Dorixina o Metamizol. La conclusión a la que se llegó fue que la analgesia preventiva con Ketoprofeno tiene mayor efectividad, provocando menos complicaciones y menor empleo de dosis de rescate en relación a Parecoxib, Dorixina o Metamizol. (22)

Córdova Pacheco, Miguel en su estudio sobre analgesia postoperatoria con morfina; en dosis única epidural, para cesáreas, en el Benemérito Hospital Nacional Dos de Mayo, entre Enero - Febrero 2011. Realizaron un estudio clínico, de diseño transversal, longitudinal y prospectivo en pacientes del hospital durante el año 2011. Se eligieron pacientes post-operadas de cesárea electiva con anestesia epidural y con uso de Morfina epidural, durante el estudio. Fueron elegidas 41 pacientes con promedio 25 años de edad. Los resultados del estudio realizado concluyen que el manejo del DPO se logra con morfina epidural a 30 ug/Kg, encontrándose efectos adversos entre los cuales los más frecuentes fueron en un 51.4% prurito, y en menor proporción 16.2% náuseas y vómitos. Se reveló que la morfina epidural durante las primeras 8 horas pos-operatorias es efectiva, por lo que no es necesaria dosis de rescate durante dicho intervalo de tiempo, con menores reportes de efectos adversos, en especial prurito y en menor medida náuseas y vómitos. (23)

Villamil, Andrea et al. Realizaron el estudio sobre la comparación de Parecoxib vs Diclofenaco en el control del dolor post-operatorio y la necesidad de opioides en apendicetomías y colecistectomías en el Hospital Militar Central. 2004. Su objetivo fue comparar la eficacia de parecoxib para el control del dolor postoperatorio de dichas intervenciones en el servicio de recuperación y la menor necesidad de opioides con efectos secundarios mínimos comparados con el Diclofenaco. El análisis estadístico fue con 142 pacientes, de los cuales 76 con parecoxib y 66 con diclofenaco. El EVA, la FC y la PAM no variaron entre ambos grupos de estudio, siendo la dosis media de morfina utilizada 4,6 mg con parecoxib y 5,6 mg con diclofenaco, un P 0.04 y un intervalo de confianza del 95%. No se hallaron significativas diferencias en la estancia en recuperación (promedio 77 minutos) ni en los efectos secundarios. Se pudo concluir que con dosis única de cada medicamento para el manejo del dolor agudo no existen mayores diferencias en su efectividad y eficacia, entre parecoxib y diclofenaco, en los ambos tipos de cirugía realizadas. (24)

JUSTIFICACIÓN

Uno de los grandes problemas de la intervención quirúrgica es el malestar surgido durante el posoperatorio. En ese sentido, las investigaciones han buscado proponer y desarrollar métodos, técnicas y recursos para favorecer el cuidado del paciente en dicha fase del tratamiento médico. Como se mencionó en el planteamiento, se ha recurrido a la administración de analgésicos durante el preoperatorio, los cuales no suelen ser suficientes; o bien, pueden tener efectos secundarios según el perfil del

paciente. Con ello en mente, la presente investigación busca poner a prueba un medicamento en específico Parecoxib y, a partir de los resultados recabados, se podrían emplear nuevas herramientas durante las distintas fases del procedimiento invasivo. (25)

La morfina es uno de los analgésicos más representativos en el control del dolor desde su descubrimiento y documentación química en el año 1803, sin embargo, su uso en el manejo del dolor ha perdido popularidad por sus efectos indeseables, como son depresión respiratoria, prurito, náuseas, vómitos y retención urinaria, por la aparición de nuevos medicamentos opiáceos, que presentan una menor incidencia en la aparición de estas complicaciones. (26)

Todo lo anterior con la finalidad de un adecuado control analgésico así como disminuir la necesidad del uso de opioides y los eventos secundarios de los más utilizados parecoxib y morfina, sobre todo en pacientes oncológicos en quienes se conoce el riesgo que tiene el uso de opioides, con esto pretendemos obtener una alternativa en el tratamiento analgésico.

Asimismo, el presente estudio busca generar un precedente para futuras propuestas relacionadas con la prueba de medicamentos y el monitoreo de sus efectos. En ese sentido, la investigación es pertinente debido a que se inserta dentro de los trabajos relativos al campo de la medicina y la práctica quirúrgica, ya que vincula el preoperatorio y el postoperatorio a través de un seguimiento a las repercusiones de ambas fases en el estado de salud del paciente.

Desafortunadamente, hay poca información sobre cómo se comparan estos dos analgésicos para el efecto en el dolor posoperatorio. En ese sentido, esta investigación es importante dado que servirá como precedente para realizar estadios experimentales, específicamente entre Parecoxib o Morfina.

Finalmente, con este estudio se pretende saber qué medicamento ofrece mayor analgesia postoperatoria, si Parecoxib o Morfina, y que en un futuro otros pacientes puedan beneficiarse del conocimiento obtenido brindándoseles una mejor terapia para el dolor.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

Evaluar la eficacia y seguridad del Parecoxib vs Morfina en el dolor agudo postoperatorio de Mastectomía Total en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (INEN) de mayo a julio 2019.

4.2 Objetivos Específicos

- Comparar la latencia con Parecoxib versus Morfina en el dolor agudo postoperatorio de Mastectomía Total en el INEN
- Comparar la intensidad de dolor agudo postoperatorio de Mastectomía Total con Parecoxib versus Morfina, al término de la cirugía según la escala EVA en el INEN

- Comparar la frecuencia de efectos adversos de la analgesia con Parecoxib versus Morfina en el dolor agudo post-operatorio de Mastectomía Total en el INEN

5. MATERIAL Y MÉTODO

a) Diseño del estudio:

Se diseñó un estudio clínico controlado, prospectivo, aleatorizado y abierto.

Aleatorización

Las 80 pacientes que aceptaron participar en el estudio ser distribuidas aleatoriamente, mediante una tabla de números aleatorios.

b) Población:

Se considerará una población de 123 pacientes que acepten participar en el estudio y que serán sometidos a mastectomías totales en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de Mayo a Julio del 2019, que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

c) Muestra:

La muestra estará constituida por pacientes que serán sometidos a mastectomías totales en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas de Mayo a Julio del 2019, que cumplan los criterios de inclusión y exclusión.

Tamaño de la muestra

Para obtener la muestra se aplicará el muestreo aleatorio simple para proporciones, considerando un margen de error de 5% y confiabilidad del 95%.

Fórmula:

$$n = \frac{N * Z_{\alpha}^2 * p * q}{d^2 * (N - 1) + Z_{\alpha}^2 * p * q}$$

Donde:

N = Total de la población 123

- $Z_{\alpha}^2 = 1.96^2$ (si la seguridad es del 95%)

- p = proporción del dolor leve con morfina para el manejo del dolor postoperatorio ($P=0.817$)²¹
- $q = 1 - p$ (en este caso $1-0.817= 0.813$)
- d = precisión (en este caso deseamos un 5%).

Remplazando valores

$$n = \frac{123 * 1,96^2 * 0,817 * 0,813}{0,05^2(123 - 1) + 1,96^2 * 0,817 * 0,813} = 80$$

Se seleccionarán aleatoriamente 80 pacientes que serán sometidos a mastectomías totales en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, de Mayo a Julio del 2019, que cumplen los criterios de inclusión y exclusión. Los 80 pacientes que integrarán el estudio serán distribuidos aleatoriamente en dos grupos de 40, A y B. Al grupo A se le administrará morfina vía intravenosa y al grupo B Parecoxib por la misma vía.

Criterios de Inclusión

- Pacientes sometidas a mastectomías totales.
- Pacientes mayores de 18 años y que acuden al INEN
- Pacientes que reciban morfina postoperatoria.
- Pacientes que reciban Parecoxib postoperatoria.
- Pacientes con estado físico ASA I-II
- Pacientes con peso de 60 a 90 Kg

Criterios de Exclusión

- Pacientes menores de 18 años o mayores de 60, con estado físico ASA III o más.
- Pacientes con consumo crónico de AINEs u opioides o con antecedentes de atopia a inhibidores selectivos de la COX-2 u opioides.
- Pacientes que tengan alguna complicación quirúrgica.

d) Definición operacional de variables:

Variables	Definición Operacional	Indicadores	Escala de Medición	Registro
Variable Independiente Analgesia Postoperatoria	Pérdida total o parcial de la sensibilidad al dolor. La causa más frecuente es un bloqueo de las conexiones nerviosas	– Morfina – Parecoxib	Nominal Dicotómica	Ficha Clínica – Hoja de datos recolectados

	que unen el encéfalo con los órganos sensoriales.			
Variable Dependiente Latencia	Tiempo de duración del efecto analgésico	Tiempo en minutos	Razón	Ficha Clínica – Hoja de datos recolectados
Variable Dependiente Dolor	El dolor se define como estado sensorial y emocional (subjetiva), usualmente no agradable, que desarrollan todos los seres vivos que cuentan con un SNC. Es una experiencia asociada a una lesión de tejidos o expresada como si ésta existiera.	Escala EVA : – Leve – Moderado – Severo	Ordinal	Ficha Clínica – Hoja de datos recolectados
Variable Dependiente Efectos adversos	Respuesta negativa a un fármaco que es dañino, y que se origina a dosis habituales para el tratamiento	Nausea Vomito Euforia Retención Urinaria Prurito Diaforesis	Nominal	Ficha Clínica – Hoja de datos recolectados
Covariable Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.	– Entre 30 - 40 años – Entre 41 - 50 años – Entre 51 - 60 años – Entre 61 - 70 años – Mayores de 70 años	Ordinal	Ficha Clínica – Hoja de datos recolectados
Covariable Tiempo de valoración del dolor	La valoración del dolor se estableció a los minutos del término de la administración del fármaco analgésico	– 30 minutos – 60 minutos – 120 minutos	Ordinal	Ficha Clínica – Hoja de datos recolectados

e) Procedimientos y técnicas

- Los 80 pacientes ingresaran el estudio serán distribuidos aleatoriamente (la selección será a través de una tabla de números aleatorios) en dos grupos de 40. Al grupo A se le administrará morfina vía endovenosa y al grupo B Parecoxib por la misma vía.
- Los pacientes seran hospitalizados 24 horas antes de la operación; no deberán haber ingerido alimento 8 horas antes de la operación y se les colocará un acceso venoso con abocat número 16-18 con solución Hartman (1,000 mL) para mantener vena permeable.
- La técnica anestésica será protocolizado. Se trasladarán a la sala de recuperación.
- Al grupo A, se le administrará morfina a 0.10 mg/kg diluida en solución de NaCl al 0.9%, 250 mL
- Al grupo B parecoxib sódico de 40 mg que fue reconstituido con el diluyente estéril provisto (2 mL de solución de NaCl al al 0.9%), aforado en solución de NaCl al 0.9% 250 mL
- Se medirá la intensidad del dolor con la escala visual análoga (EVA).
- La medición del dolor será a los 30, 60 y 120 minutos del término de la administración del fármaco analgésico correspondiente a cada grupo.
- La presencia de efectos colaterales será medida en los mismos tiempos establecidos para la EVA.
- A los pacientes que presentaron una EVA mayor o igual a 5 se les administrará dosis de rescate de 2 mg de morfina vía intravenosa diluida en 20 mL de solución de NaCl al 0.9% en un tiempo de cinco minutos.

f) Aspectos éticos del estudio:

Se respetarán todas las normas éticas internacionales a lo largo de todo el estudio. Se realizará la lectura del consentimiento y/o asentimiento informado junto con el paciente y/o apoderado respondiendo todas las dudas existentes, antes de la firma del documento. Como beneficio para el paciente se realizará una charla informativa sobre medidas generales, brindando una asesoría integrada conjunta con la entrega. El protocolo de la intervención será evaluado por el Comité Institucional de Ética en Investigación para Humanos de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y el Comité Institucional de Ética en la Investigación del Hospital Cayetano Heredia.

g) Plan de análisis:

Los datos serán ingresados en una base de datos en el programa Excel 2007, a partir de la cual serán utilizados para el análisis estadístico descriptivo e inferencial, por medio del programa SPSS v. 24. El análisis realizado será principalmente descriptivo comparativo. Para variables categóricas, los resultados serán presentados en frecuencias absolutas y porcentuales, según el tipo de datos. Para variables continuas, se emplearán medias y desviaciones estándar. Estos resultados serán presentados en tablas y gráficos. Se utilizarán tablas de doble entrada para registrar posibles relaciones y comparaciones entre variables. Se utilizará inferencia estadística, para la comparación de las variables cuantitativas como la prueba T student si las variables cumplen normalidad o se usará la prueba de Mann Whitney si las variables cuantitativas no tienen distribución normal. El nivel de significación utilizado será $\alpha = 0.05$; esto es, toda vez que p sea menor que 0.05, el resultado se considerará estadísticamente significativo.

6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Prospecto Dynastat polvo para inyección. España: AEMPS. 2005.
2. Fleckenstein, J. et al. Etoricoxib - preemptive and postoperative analgesia (EPPA) in patients with laparotomy or thoracotomy - design and protocols. *Trials*, 2010. 11: 66-74.
3. Infante-Cosío, et al. Eficacia antinociceptiva de parecoxib vs morfina en el modelo PIFIR. *Revista Mexicana de anestesiología* Vol. 28. No. 2 Abril-Junio 2005 pp 85- 90
4. Eficacia de la morfina vía subaracnoidea en la analgesia postoperatoria de la histerectomía total abdominal y vaginal. Oscar Urbina Peralta. *Actas Peru Anesthesiol.* 2012;20:92-7.
5. Gómez-Márquez JJ y cols. Analgesia postquirúrgica con morfina en dosis única peridural, en cirugía ortopédica de cadera y rodilla. 2016. Vol. 29. No. 4 Octubre-Diciembre 2016 pp 209-214.
6. Gorián-Lemus CE. Manejo espinal de la analgesia postoperatoria. Volumen 30, Suplemento 1, abril-junio 2007.
7. Gómez PJH, Garzón JF. Intrathecal opioids and respiratory depression: Is it myth in obstetrics? *Rev Colomb Anesthesiol.* 2015; 43:101-103.
8. Hernández Ortega R, et al. Náuseas y vómitos postoperatorios con morfina liofilizada epidural. Su relación con algunas variables. *CorSalud* 2011; 3(3):149-156
9. González, A., Vicuña, M., Villena, M., Bastidas, J., González, S. y Pimienta, I. Manejo del dolor postquirúrgico en los pacientes intervenidos de cirugía artroscópica. *Revista Cubana de Reumatología*, 2017. 19(3), 111-118.
10. González de Mejía, N. Analgesia multimodal postoperatoria. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 2005. 12(2), 112-118.
11. Rawal N, Allvin R. Postoperative pain an unnecessary suffering. A model of "emergency pain relief" implemented in Orebro. *Lakartidningen* 2010; 98(14):1648-54

12. Machado, J., Milena, A., Mena, M., Castaño, C., López E., Marín, D., Mauralandá, V. y Mejía, J. Evaluación del manejo del dolor postquirúrgico en pacientes adultos de una clínica de tercer nivel de Pereira Colombia. En investigaciones Andina, 2005. 25, (14), pp. 126
13. Pérez, A., Aragón, M. y Torres, L. Dolor postoperatorio: ¿hacia dónde vamos? En Revista de la Sociedad Española del Dolor. 2017. 24(1), pp. 1-3.
14. Poggi-Machuca, L.; Ibarra-Chirinos, O. Manejo del dolor agudo pos quirúrgico. Acta Médica Peruana. 2007, 24(2): 109-115.
15. Belfer I, Wu T, Kingman A, Kirshanaraju RK, Goldman D, Max MB. Candidate gene studies of human pain mechanisms. Anesthesiology 2004; 100: 1562-1572.
16. Ribera, H., Esteve, N. y Garrido, J. La transición de dolor agudo postoperatorio a crónico: ¿qué sabemos? En Rev. Soc. Esp. Dolor. 2012. 19(4), pp. 197-208.
17. Martínez-Guadarrama E y cols. Reacciones adversas con la administración de opiáceos en pacientes hospitalizados. Vol. 36. No. 2 Abril-Junio 2013 pp 98-104.
18. Bard M, Sutherland AM. Psychological impact of cancer and its treatment. Adaptation to radical mastectomy. Cancer 1955; 8: 652-672;
19. Perkins G. H, Middleton L. Breast cancer in men. Br Med J 2003; 327 (7409): 238-240.
20. González Arrieta M.L, Martínez M.A, Ramírez M.L. Opciones analgésicas para el control del dolor posterior a mastectomía radial. Cir Ciruj 2004; (72): 363-368.
21. Mondragón Aguilar, Elvio realizó el estudio sobre la comparación de la eficacia analgésica entre dos dosis de morfina epidural en pacientes post operados en el Centro Médico Naval Cirujano Mayor Santiago Távora, 2011.
22. Tirado Malaver, Jady realizó el estudio sobre analgesia post operatoria con morfina peridural en intervenciones abdominales superiores y torácicas en el Hospital Nacional Hipólito Unanue. 2015.
23. Samata Mojo, Walter realizó un estudio sobre la analgesia preventiva (AINES) en anestesia general endovenosa total (propofol y remifentanilo) en colecistectomía videolaparoscópica en el Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, 2013.
24. Córdova Pacheco, Miguel en su estudio sobre analgesia postoperatoria con morfina; en dosis única peridural, para cesáreas, en el Hospital Nacional Dos de Mayo, Enero - Febrero 2011
25. Quinde, P. Dolor postoperatorio: factores de riesgo y abordaje. En Medicina legal de Costa Rica. 2017, 43 (1), pp. 254-264
26. Farmacología de los Agonistas y antagonistas de los receptores Opioides. Dr. Mario Villarejo-Díaz. Educación e investigación clínica, Vol. 1, Núm. 2, Agosto 2000, Págs. 106-137.

7. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

Presupuesto

Recursos	Costo Unitario en soles	Cantidad	Total
PERSONAL			
Investigador	Ad Honorem		Ad Honorem
Asesor de la Investigación	Ad Honorem		Ad Honorem
BIENES			
Lapiceros	1	10	10.00
Papel	25 x paquete de 1000 hojas	2 paquetes	60.00
USB	25.00	2	50.00
Revelado de fotos	0.60	36	31.00
SERVICIOS			
Asesoramiento	100.00	6	600.00
Digitado e Impresión	0.10	1000	100.00
Horas de Internet	1	60 horas	60.00
Empastados	5	2	10.00
Movilidad y viáticos	30 x día	4	120.00
Otros			
TOTAL			S/. 1041.00

Cronograma

Actividades	2019			
	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4
1. Arqueo bibliográfico				
2. Elaboración del Marco Teórico				
3. Datos recolectados				
4. Proceso de Datos				
5. Análisis de Datos				
6. Revisión y corrección del borrador				
7. Presentación y publicación del informe				

8. ANEXOS

- Hoja de datos recolectados

I. DATOS GENERALES:

Edad

a. 30 a 40 años

b. 51 – 60 años

c. 61 – 70 años

d. Mayor de 70 años

II. DATOS ESPECIFICOS

Grupo:

Morfina

Parecoxib

Efectos Secundarios:

Nauseas

Vomito

Euforia

Retención Urinaria

Prurito

Diaforesis

Escala analógica visual (EVA):

____ 30 minutos ____ 60 minutos ____ 120 minutos

